Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Universitäts-
Nervenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. O. Schrappe

Oral-intravenöse Pharmakotherapie depressiver Syndrome mit der Antidepressiva-Kombination Clomipramin-Maprotilin. (Anafranil) (Ludiomil)

Wirkprofil - Verlaufsdynamik - Nebenwirkung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bruno Treutlein

aus

Gernach

Würzburg, den 19. November 1981

1982

Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Universitäts-
Nervenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. O. Schrappe

Oral-intravenöse Pharmakotherapie depressiver Syndrome mit der Antidepressiva-Kombination Clomipramin-Maprotilin. (Anafranil) (Ludiomil)

Wirkprofil - Verlaufsdynamik - Nebenwirkung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bruno Treutlein

aus

Gernach

Würzburg, den 19. November 1981

Referent: Prof. Dr. med. J. Böning

Korreferent: Professor Dr. med. O. Schrappe

Dekan: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 19.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meiner Mutter

und

meinem Vater

zum 60.

Geburtstag

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung
1.1 Kurze rückblickende Betrachtung der Somatotherapie depressiver Zustände.
1.2 Einteilung der heute vorhandenen Antidepressiva.
1.3 Vorstellung von Clomipramin und Maprotilin.
1.4 Gründe für und Erfahrungen mit der Kombination Clomipramin plus Maprotilin.
2. Bericht über eine retrospektive Studie von Clomipramin und Maprotilin beim depressiven Syndrom.
2.1 Vorbemerkungen.
2.2 Kollektivbeschreibung.
2.3 Darstellung der medikamentösen Behandlung.
2.3.1 Erläuterungen über die Applikation von Clomipramin und Maprotilin in dieser Studie.
2.3.2 Zusätzliche Therapien.
2.4 Prüfungsergebnisse und Diskussion.
2.4.1 Beurteilung der depressiven Zielsymtome zu Beginn und am Ende der Behandlung. Methode - Ergebnisse - Diskussion.
2.4.2 Unerwünschte Wirkungen.
2.4.3 Behandlungsabbruch.
2.4.4 Abschließende Beurteilung des Therapieerfolges und der ihn beeinflussenden Faktoren.
3. Zusammenfassung.
4. Anhang.
4.1 Abkürzungen und statistische Methoden.
4.2 Tabellen.
5. Literaturverzeichnis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0081

1. EINFÜHRUNG

Kurze rückblickende Betrachtung der Somatotherapie depressiver Zustände.

Von alters her waren Alkohol, Kaffee und Käse bekannte und gebräuchliche Hausmittel zur "Behandlung" trauriger Verstimmungen. Seit Beginn des 18. Jahrhunderts hatte man lange Zeit versucht, mit sogenannten Opiumkuren, d. h. der Gabe von Opiumtropfen in auf- und absteigender Zahl, Depressionen abzukürzen. Dies gelang dann - abgesehen von dem Markstein somatotherapeutischen Erfolges in der Behandlung psychotischer Zustände, der Anwendung des Elektrokrampfs durch CERLETTI 1938 (34) - durch die eher beiläufig gemachten Erfahrungen von KUHN 1957 bei der Anwendung von Imipramin, dem ersten Antidepressivum (29). Im gleichen Jahr entdeckte KLINE die antidepressive Wirksamkeit der MAO-Hemmer. SCHOU konnte dann 1974 die Möglichkeit der Depressionsprophylaxe mit Lithium als ein bis dahin nicht erreichtes therapeutisches Prinzip sicher nachweisen, nachdem er sie 1967 erstmals beschrieben hatte (40). Vom Imipramin abstammend wurden eine Reihe von trizyklischen Antidepressiva entwickelt, die sich prinzipiell zwar nicht von Imipramin unterschieden, jedoch in gewissem Umfang das Spektrum der Wirkungsmöglichkeiten vielfältiger werden ließen (21).

1.2. Einteilung der heute vorhandenen Antidepressiva.

Eine praktikable Orientierungshilfe ist hierzu das Dreikomponentenschema von KIELHOLZ.

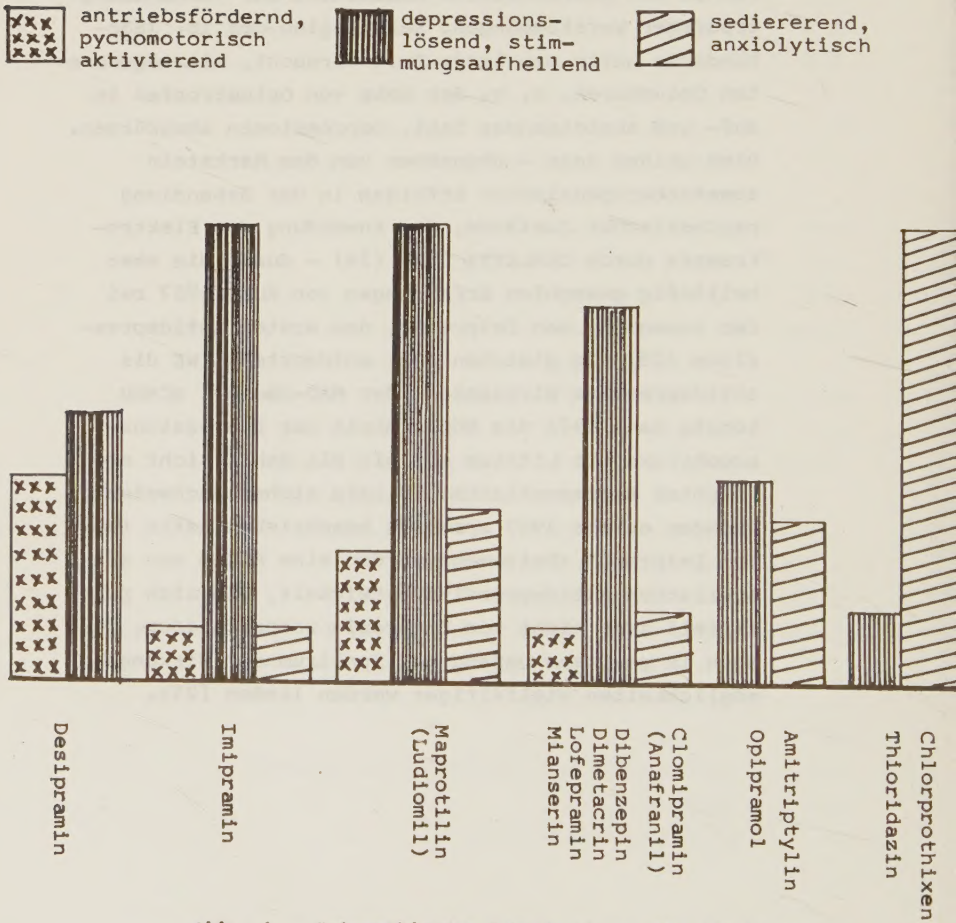


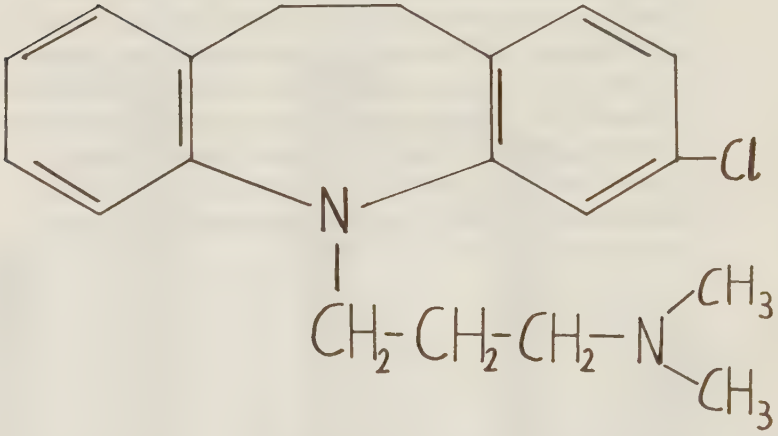
Abb. 1 Schematische Darstellung der Wirkungsprofile der Antidepressiva (nach KIELHOLZ)

Es hebt die drei Hauptwirkungskomponenten bei den verschiedenen Antidepressiva jeweils unterschiedlich hervor: einen depressionslösenden, einen antriebsfördernden und einen angst- und erregungsdämpfenden Anteil.
Bei den in der Abbildung ganz rechts stehenden Substanzen Chlorprothixen und Thioridazin handelt es sich um Neuroleptika, die neben der psychosedativen auch eine leicht antidepressive Wirkung entfalten. Sie kamen für diese Untersuchung als Zusatzmedikation, jedoch meist nur initial, sowie im Rahmen einer Zwei-Zügel-Therapie in Betracht.
Clomipramin und Maprotilin, die Gegenstand dieser Untersuchung sind, gehören gemeinsam der mittleren Gruppe vom "Imipramin-Typ" an, die als hervorstechende Eigenschaft die Stimmungsaufhellung zeigt.
Desipramin und Amitriptylin sind die typischen Vertreter für den antriebsfördernden Typ bzw. den sedierenden Typ.

1.3 Vorstellung von Clomipramin und Maprotilin

Clomipramin (Anafranil)
Clomipramin ist das Dimethylamino-propyl - Derivat des am Kohlenstoffatom 3 monochlorierten Dibenzazepins. Synthetisiert wurde es 1963 durch CRAIG, P.N. u.a. (GEIGY AG).

Abb. 2 Strukturschema von Clomipramin.



3-Chlor-5-3-dimethylamino-propyl-10,11 dihydro-5 H dibenz (b,f) azepin
Chlorimipramin = Clomipramin (generic name)
Anafranil (Handelsname)

Bisherige Erfahrungen mit Clomipramin.

Wirkprofil:
Übereinstimmend wird festgestellt, daß Clomipramin die deutlichste Wirkung auf den vorwiegend depressiv - gehemmten Typus zeigt, während die Erfahrungs-

berichte über die allgemein als geringer bezeichnete Wirksamkeit von Clomipramin bei Vorherrschen von hypochondrisch-somatisierter bzw. ängstlich-agitierter Symptomatik differieren (12,23,24,25). Dabei wird eine auf die letztere vornehmlich in einer gleichsam sekundären Sedierung bestehende Wirkung genannt, die über eine Beeinflussung der Angst und der depressiven Symptomatik entsteht (25).

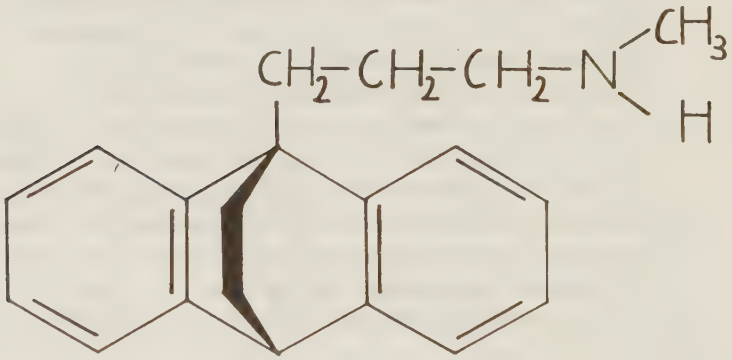
Unerwünschte Wirkungen:
Die allgemein erwähnten "anticholinergen" Wirkungen werden hier in Anwendung der HORWITZ - Hypothese (nach 13) als Ausdruck einer positiven Beziehung zwischen Behandlungserfolg und physiologischen Reaktionen auf die Behandlung betrachtet.
Neben diesen stoffklassentypischen Begleiterscheinungen finden Erwähnung: pharmakogenes Delir; generalisierter Krampfanfall; vegetative Reizphänomene; seltener extrapyramidale Erscheinungen; bei intravenöser Applikation Begünstigung einer bestehenden Thromboseneigung sowie Orthostase (11,12,24,32).
Es wird eine geringe Dosisabhängigkeit dieser Wirkungen berichtet (7,23).

Wirkdosis:
Als durchschnittliche Tagesmenge werden 150–200 mg angegeben, wobei bei der Umstellung von parenteraler auf perorale Anwendung eine sofortige Dosissteigerung von 150 - 200 % erforderlich ist, um den therapeutischen Effekt auf dem erreichten Niveau zu halten (3,11),was jedoch nicht auf eine diesem Pharmakon eigene inkomplette Resorptionsrate - diese beträgt vielmehr praktisch 100 % (14) - zurückzuführen und bisher noch nicht ursächlich geklärt ist.

Maprotilin (Ludiomil)

Maprotilin stammt aus der Stoffklasse der Dibenzo-bizyklo-oktadiene, die sich durch eine räumliche Struktur des Moleküls auszeichnet. Von den trizyklischen Antidepressiva unterscheidet sich Maprotilin durch seine stereochemisch fixierte tetrazyklische Struktur.
Synthetisiert wurde Maprotilin 1969 durch WILHELM und SCHMIDT, CIBA - GEIGY AG (43).

Abb. 3 Strukturschema : Maprotilin



N- 3-(Dibenzo b,e bizyklo 2,2,2 octa-2,5-dien-1-yl)-propyl - N-methyl-amin
Maprotilin (generic name)
Ludiomil (Handelsname)

Bisherige Erfahrungen mit Maprotilin.

Wirkprofil:
Im Unterschied zu Clomipramin wird für Maprotilin die Fähigkeit zu bipolarer Wirkung hervorgehoben.

Einerseits wirkt es antriebssteigernd und stimmungsaufhellend, andererseits unruhedämpfend und angstlösend. Dabei tritt die Stimmungsaufhellung vor oder gleichzeitig mit der Zunahme des Antriebs auf (20,33, 35).
Daneben wird ein deutlich tranquilisierender Effekt beschrieben (10,15,22).
Eine bevorzugte Besserung von gehemmter, hypochondrischer oder agitierter Symptomatik ist nicht sicher festzustellen, wohl aber eine gewisse Tendenz zu einer günstigen Beeinflussung letzterer (20,32,35).

Unerwünschte Wirkungen:
Trotz der nachweislich sehr viel geringeren Ausprägung unerwünschter Effekte sind allergische Erscheinungen relativ häufig berichtet (14,16,17,18,30,33).
Bei latenter Krampfbereitschaft wirkt Maprotilin auch in mittlerer Dosierung konvulsionsauslösend (16, 30,33).
Es besteht eine relativ deutliche Dosisabhängigkeit unerwünschter Wirkungen (33,41,42).

Wirkdosis:
Als durchschnittlich zu applizierende Tagesdosis werden 150 - 225 mg empfohlen, wobei für eine Dosierung im höheren Bereich eine bessere Wirksamkeit gefunden wird (33,42).
Wie bei Clomipramin ist bei Umsetzen von parenteraler auf orale Gabe die 1,5 - 2 -fache Dosis erforderlich (41). Für Maprotilin ist jedoch gleichfalls eine komplette enterale Resorption nachgewiesen (39). Für die Ursache dieses Phänomens waren keine Hinweise zu finden.

1.4 Gründe für und Erfahrungen mit der Kombination Clomipramin plus Maprotilin.

Die biochemische Depressionsforschung, die erst durch die klinischen Erfahrungen mit Antidepressiva richtig inganggekommen ist - obwohl Kurt SCHNEIDER es als Skandal bezeichnete, daß die somatischen Ursachen endogener Psychosen noch nicht gefunden seien - rankte sich lange im wesentlichen um den Beweis der Richtigkeit zweier Hypothesen, der von SCHILDKRAUT (1965), die einen Noradrenalinmangel, und der von COPPEN (1965), die einen Serotoninmangel im Gehirn Depressiver anschuldigten. Erstere ließ sich nicht eindeutig nachweisen, letzterer mangelt es an sicherem Erfolg mit der kausaltherapeutischen Gabe von Präkursoren. Heute darf man von der Annahme einer Heterogenität im Sinne eines Noradrenalin- und eines Serotonin-Typs von Depressionen ausgehen, die jeweils auf eine spezifische Neurotransmitterpotenzierung günstig ansprechen (4).

Clomipramin als der eine Kombinationspartner ist ein trizyklisches Antidepressivum mit einer stark potenzierenden Wirkung auf das biogene Amin Serotonin (37) durch eine Aufnahmehemmung dessen in die Nervenzelle und in die neuronalen Speichervesikel, wodurch der wesentliche Eliminationsweg für Serotonin aus dem Synapsenspalt versperrt ist (5).

Maprotilin hat die gleiche Art der Wirkung auf das biogene Amin Noradrenalin (10).

Über die Wirkung von Clomipramin und Maprotilin auf das jeweils "andere" Amin gehen die gesichteten Befunde etwas auseinander. DELINA-STULA und VAN PRAAG betonen die fast völlig auf <u>ein</u> Amin gerichtete Wirksamkeit (10,37), während andere Untersuchungen einen deutlichen Effekt auch auf das "andere" Amin ergeben (6,8).

Letzteres spricht sicherlich nicht gegen eine kombinierte Anwendung von Clomipramin und Maprotilin beim depressiven Syndrom, ersteres macht sie naheliegend. Darüber hinaus wird sie durch eine Reihe von Autoren als erfolgversprechende Kombination angesehen und empfohlen (9.19.27,28,31,36,38). KUHN empfiehlt die Clomipramin-Maprotilin-Kombination, "da auf diese Weise eine rascher einsetzende, länger andauernde und intensivere Wirkung erzielt werden kann"(30).

2. Bericht über eine retrospektive Studie von Clomipramin und Maprotilin beim depressiven Syndrom.

2.1 Vorbemerkungen.

Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirkung und Verträglichkeit von Clomipramin und Maprotilin in kombinierter Anwendung sowie einer Verlaufsentwicklung dieses Applikationsmodus bei der Behandlung des depressiven Syndroms.
Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt.
Dabei wurden die Daten von 132 Patienten mit depressivem Syndrom auf speziell entwickelte computergerechte Protokollbögen übertragen und ausgewertet.
Die Auswahl der Patienten erfolgte aus einem Pool von 1018 eingesehenen Krankengeschichten aus der Universitätsnervenklinik Würzburg der Jahre 1975, 1976,1977 und erste Hälfte 1978, für die das Diagnosenbuch eine vorwiegend depressive Symptomatik auswies. Ausgewählt für diese Prüfung wurden diejenigen Krankengeschichten, in denen eine alleinige oder überwiegende Behandlung mit der Kombination Clomipramin und Maprotilin aufgezeichnet war.

Prüfkriterien: An Hand einer Liste (siehe Protokollbogen im Anhang) sollten depressive Zielsymptome nach ihrem Auftreten zu Beginn und am Ende der Behandlung gewertet werden. Der Auswerter stützte sich dabei auf das Anamneseprotokoll, auf Verlaufsnotizen und auf die "Epikrise".
Der Therapieerfolg am Ende der Behandlung war pauschal zu bewerten. Dabei wurde die meist vorhandene abschließende Erfolgsbeurteilung des behandelnden

Arztes übernommen. Fehlte diese, so stützte sich der Untersucher auf Aussagen über den Behandlungserfolg in den Verlaufsnotizen.
Unerwünschte Wirkungen sollten mit dem Tag des Auftretens, der Dauer und dem Schweregrad protokolliert werden. Es sollten dabei die sogenannten "anticholinergen" Begleitreaktionen nur bei besonderer Schwere berücksichtigt werden, was jedoch in den Krankengeschichten meist ohnehin schon üblich war.
Eine eventuell notwendige vorzeitige Beendigung der Behandlung war mit dem Zeitpunkt und dem jeweiligen Abbruchgrund anzugeben.
Über die Applikation der Antidepressiva Clomipramin und Maprotilin war zu notieren:
die initiale Therapieform;
die überwiegende Therapieform im Verlauf der Gesamtbehandlung;
die Dauer der Behandlung;
die Einordnung in ein Dosierungsschema.

2.2 Kollektivbeschreibung.

Hinsichtlich des Alters ergab sich folgende Verteilung:

≤ 19 Jahre	6			
20 - 29 Jahre	22	$\bar{X}$	=	42,2 Jahre
30 - 39 Jahre	30	Max.	=	76 Jahre
40 - 49 Jahre	28	Min.	=	15 Jahre
50 - 59 Jahre	36	range	=	61 Jahre
60 - 69 Jahre	9			
70 - 79 Jahre	1			

Eine der statistischen Altersverteilung der Gesamtbevölkerung besonders zuwiderlaufende Häufung findet sich in der Gruppe der 40 - 59 -jährigen Patienten, was manche Depression als eine typische Erkrankung dieser Lebensphase charakterisiert (Involutions - Depression). Umgekehrt haben die über 60 -jährigen einen sehr geringen Anteil.
Zum weiblichen Geschlecht zählen 87 (65,9 %) der Patienten, zum männlichen 45 (34,1 %).
Es ergibt sich somit, daß Frauen in unserer Stichprobe einen zweimal größeren Anteil als Männer stellen. Diese Geschlechtsdifferenz hat auch ANGST beschrieben, der unter den endogenen Depressionen Frauen mindestens doppelt so häufig wie Männer findet (1).
79 Patienten (59,8 %) sind normgewichtig, 43 (32,6 %) haben Übergewicht und nur 10 (7,6 %) Untergewicht.

Tab. 1 Verteilung hinsichtlich Diagnose und Spezifizierung des Syndroms.

DIAGNOSE	SPEZIFIZIERUNG			Summe
	vorw. agitiert-depressiv	vorw. gehemmt-depressiv	vorw. hypochondrisch-somatisiert-depressiv	
endogene Depression	12	47	7	66 (50,0 %)
psychogene Depression	2	16	5	23 (17,4 %)
Spätdepression	8	33	2	43 (32,6 %)
Summe	22 (16,7 %)	96 (72,7 %)	14 (10,6 %)	132

Endogene Depression und Spätdepression zeigen ihrer angenommenen nosologischen Gleichstellung entsprechend eine nahezu identische Aufteilung, während im Vergleich dazu unter der Rubrik "psychogene Depression" die hypochondrisch-somatisierten Formen zu Lasten der agitierten Formen ihren Anteil steigern. Die vorwiegend gehemmt-depressiven Patienten zeigen keine unterschiedliche Aufteilung hinsichtlich der nosologischen Differenzierung. Diese Verteilung beruht nicht auf einer Absicht der Untersucher, sondern stellt eine Selektion durch Indikation - zu der in dieser Studie betrachteten Therapieform - dar.

Die Erstmanifestation der depressiven Erkrankung wird in 68 Fällen (51,5 %) erfaßt. In allen übrigen Krankenberichten sind zwei oder mehr vorausgegangene Krankheitsphasen kenntlich gemacht.

Seit dem Beginn der aktuellen Erkrankung waren in 26 Fällen (19,7 %) weniger als 4 Wochen bis zum klinischen Behandlungsbeginn vergangen, in 48 Fällen (36,4 %) betrug die Zeit 4 Wochen bis 6 Monate, in 58 Fällen (43,9 %) mehr als 6 Monate.
Nahezu die Hälfte der in dieser Studie erfassten klinisch behandelten Depressionen zeigt demzufolge einen protrahierten Verlauf mit zum Teil ungenügender therapeutischer Ansprechbarkeit.
Die Gesamtdauer der Hospitalisierung liegt in 36 Fällen (27,3 %) unter 5 Wochen, in 77 (58,3 %) bei 5 bis 9 Wochen und in 19 (14,4 %) bei über 9 Wochen.
Die Dauer der Gesamtbehandlung mit Clomipramin und Maprotilin schwankt zwischen 1 Woche und 4 Monaten mit einem Maximum bei 3 - 7 Wochen (siehe Anhang).

Peristatische Faktoren der Behandlung:
Eine Vorbehandlung der aktuellen Erkrankung war nur bei 57 Patienten (43,2 %) durchgeführt worden. In 26 dieser Fälle war die Psychopharmakotherapie nicht ausreichend und ineffizient; bei den anderen 31 Patienten war sie ebenfalls nicht effizient, obwohl die Behandlung den Regeln der psychiatrischen Pharmakotherapie entsprach (Therapieresistenz im Sinne von KIELHOLZ).
Eine Begleitkrankheit hatten 34 Patienten (25,8 %). 72 Patienten hatten eine Begleitmedikation verordnet bekommen, von denen - abgesehen von einigen Fällen einer therapeutisch absolut indizierten Applikation - die Mehrzahl eine prophylaktische Unterstützungsbehandlung des Herz-Kreislauf-Systems erhielten.

2.3 Darstellung der medikamentösen Behandlung.

2.3.1 Erläuterungen über die Applikation von Clomipramin und Maprotilin in dieser Studie.

Die initiale Therapie mit Clomipramin und Maprotilin bei den verschiedenen diagnostischen Gruppierungen zeigt folgende Aufteilung:

Tab. 2 Initiale Therapie

Initiale Therapie	Spezifizierung des Syndroms			Summe
	vorw. agitiert-depressiv	vorw. gehemmt-depressiv	vorw. hypochondrisch-somatisiert-depressiv	
Anafranil	1	12	1	14 (10,6 %)
Ludiomil	16	60	8	84 (63,6 %)
beides	5	24	5	34 (25,8 %)
Summe	22 (16,7 %)	96 (72,7 %)	14 (10,6 %)	132

Es ist dargestellt, welches Medikament als Einstieg und in den ersten Tagen der antidepressiven Therapie appliziert wurde. Dabei zeigt sich, daß Maprotilin für alle drei Syndromtypisierungen weitaus am häufigsten der Vorzug gegeben wurde, daß gleichwohl aber die kombinierte Behandlung in mehr als einem Viertel der Fälle an den Anfang gestellt wurde. Clomipramin als Einstiegstherapie gewann nur für die gehemmt-depressive Form eine gewisse Bedeutung.

Überwiegende Therapieart in der Gesamtbehandlung:

Für die an die Initialphase anschließende Behandlung wurde die über die längste Zeit gegebene und mit der

höchsten Summendosis errechnete Therapieart festgehalten. Dabei änderte sich das oben skizzierte Bild.

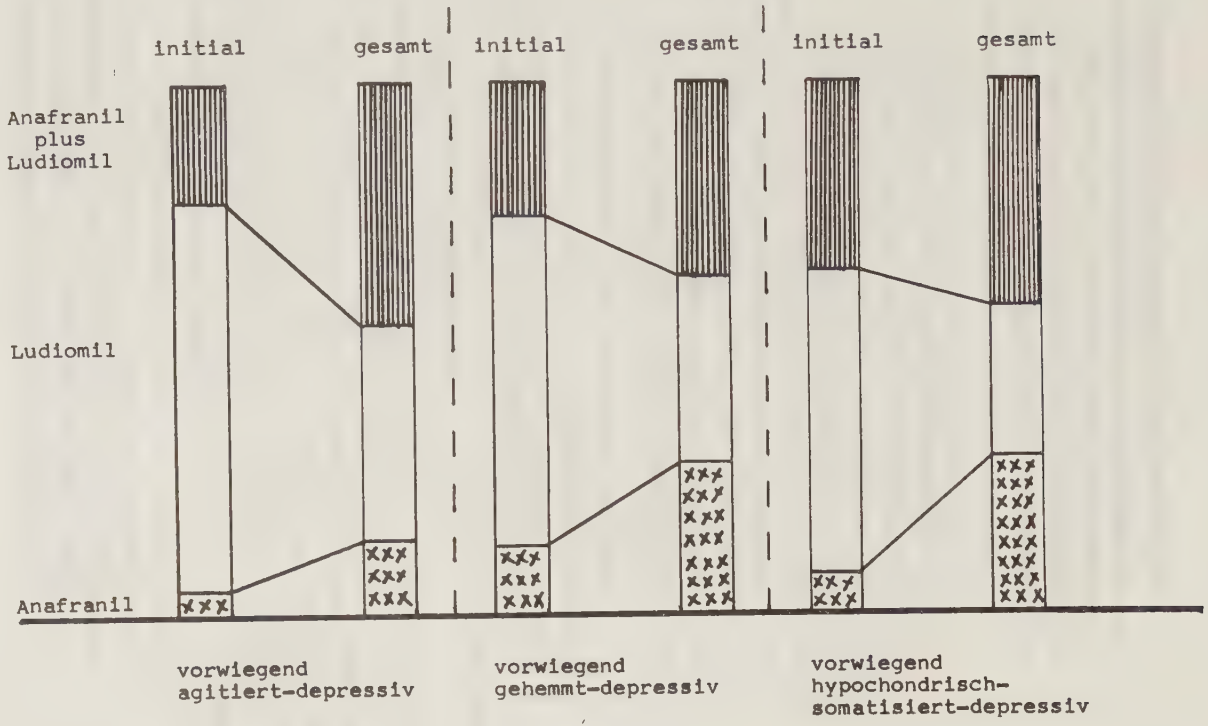
Tab. 3 Überwiegende Therapie in der Gesamtbehandlung.

Überwieg. Behandlung	Spezifizierung des Syndroms			Summe
	vorw. agitiert-depressiv	vorw. gehemmt-depressiv	vorw. hypochondrisch-somatisiert-depressiv	
Anafranil	3	27	4	34 (25,8 %)
Ludiomil	9	34	4	47 (35,6 %)
ausgeglich. Kombination	10	35	6	51 (38,6 %)
Summe	22 (16,7 %)	96 (72,7 %)	14 (10,6 %)	132

Nur etwas mehr als die Hälfte der zu Beginn der Behandlung allein mit Maprotilin therapierten Patienten erhält im weiteren Verlauf dieses Medikament als in der Menge überwiegendes Antidepressivum; dementsprechend erhöht sich der Anteil der vorwiegend mit Clomipramin therapierten Patienten wie auch der der vorwiegend mit ausgeglichener Gabe beider Medikamente behandelten.

Hinsichtlich der Verlaufsdynamik der Therapieabfolge überwiegt Clomipramin zu Lasten Maprotilins in mehr als doppelt so vielen Behandlungsschemen für vorwiegend gehemmt-depressive Patienten im Vergleich zur initialen Therapie. Gleichfalls geben die behandelnden Ärzte der Therapieform mit einer ausgeglichenen Kombination beider Medikamente aus dem Pool der zuvor mit Maprotilin behandelten Patienten in 20 % der Fälle den Vorzug.

Abb. 4 Darstellung des Relativanteils der Art der antidepressiven Therapie an der jeweiligen syndromspezifischen Gruppierung.



Der Anteil der vorwiegend agitiert-depressiven Patienten an der kombinierten Behandlungsform verdoppelt sich, der der vorwiegend gehemmt-depressiven erhöht sich um ein Drittel.
Für die vorwiegend hypochondrisch-somatisiert-depressive Form sind die Fallzahlen zu klein, als daß sich eine deutliche Aussage treffen ließe. In der Tendenz findet sich jedoch eine Übereinstimmung mit den obigen Feststellungen.
In der Initialphase der Therapie ist Maprotilin - wie die graphische Darstellung verdeutlicht - die in allen drei syndromspezifischen Gruppierungen eindeutig favorisierte Therapieform, während für die Dauer der Gesamtbehandlung die Kombinationstherapie mit Clomipramin und Maprotilin mit unterschiedlicher Deutlichkeit bevorzugt wird.

Applikationsform bei der überwiegenden Behandlungsart:

Tab. 4 Applikationsform und überwiegende Behandlung

Applikationsform	überwiegende Behandlung			Summe
	Anafranil	Ludiomil	ausgegl. Therapie	
vorw. oral	15	15	19	49 (37,1 %)
vorw. parenteral	10	8	11	29 (22,0 %)
vorw. kombiniert	9	24	21	54 (40,9 %)
Summe	34 (25,8 %)	47 (35,6 %)	51 (38,6 %)	132

Clomipramin wurde relativ selten in parenteraler bzw. kombinierter Form, d.h. Gabe per infusionem mit zusätzlicher oraler Medikation, verabreicht.

Maprotilin dagegen wurde in über der Hälfte der Fälle, in denen es die überwiegende Behandlungsform darstellte, in kombinierter Weise verabreicht. Dieser Trend spiegelt sich auch in den Werten für die mengenmäßig vorwiegend ausgeglichene Therapieart wider.

Vorwiegend mit der Regeldosierung (siehe unten) wurden 70 Patienten (53 %) behandelt, 32 (24,2 %) erhielten vorwiegend eine höhere Dosis, die niedrigere Dosierung überwog bei 30 Patienten (22,7 %). Als Regeldosierung wurde die Gabe von 150-200 mg/die gewertet. Dies entspricht der in der Literatur für die Einzelapplikation empfohlenen Durchschnittsdosis. Die Maximaldosen pro Tag lagen bei 400 mg, doch reichten in Einzelfällen auch Tagesdosen von 60-90 mg aus, um eine erfolgreiche Behandlung zu gewährleisten.
Zwischen der applizierten Dosis und dem jeweiligen Gewichtszustand des Patienten bestand kein signifikanter Zusammenhang (x^2- Test; α=0,05).

2.3.2 Zusätzliche Therapien.

Eine adjuvante Psychopharmakotherapie (vgl. 26) war bei 74 Patienten (56,1 %) zusätzlich angewandt worden. 45 von ihnen erhielten einen Tranquilizer, 21 ein Neuroleptikum, 8 Patienten erhielten im Verlauf der Behandlung sowohl das eine als auch das andere.

Eine Zwei-Zügel-Therapie wurde in 9 Fällen angewandt. Darunter wird in diesem Zusammenhang eine Therapieform verstanden, bei der ein Überschießen der Antriebswirkung des Antidepressivums und zu starke Dämpfungswirkung des Neuroleptikums durch

wechselseitige Dosisanpassung der beiden Pharmaka austariert wird.

Eine somatische Zusatztherapie wurde bei insgesamt 14 Patienten aus unserer Gruppe von 132 Fällen angewandt.

2.4 Prüfungsergebnisse und Diskussion.

2.4.1 Beurteilung der depressiven Zielsymptome zu Beginn und am Ende der Behandlung. Methode - Ergebnisse - Diskussion

Zu Beginn und am Ende der Theapie wurden verschiedene depressive Symptome mittels eines 3-stufigen Scores vom Prüfer pauschal beurteilt. Die Beurteilung fußte darauf, ob, und mit welcher Gewichtung, der behandelnde Arzt das jeweilige depressive Symptom in der Krankengeschichte erwähnt hat. Es ist daher nicht verwunderlich, daß für die Beurteilung eines vor Beginn der Behandlung vorhandenen Symptoms am Ende häufig ein "nicht erwähnt" "nur" übrigbleibt, da in den Aufzeichnungen über die Änderung des Zielsymptomes nichts referiert wird. Für die Berechnung der Besserungsrate und der Heilungsrate, bzw. der Überprüfung der Signifikanzschwelle wurde diese Beurteilung "nach der Behandlung nicht erwähnt" - obwohl vor der Behandlung das Symptom ausgeprägt bzw. bedingt vorhanden war - als in Richtung auf dieses Zielsymptom erfolglose Therapie gewertet. Gleichwohl wird man davon ausgehen können, daß sich unter der Rubrik "nicht erwähnt" eine nicht unbeträchtliche Anzahl erfolgreicher Symptombeeinflussungen verbergen dürfte. Eine gewisse Vorstellung über den tatsächlich erzielten Behandlungserfolg kann in diesen Fällen die Mißerfolgsquote vermitteln, d.h. jener Anteil der Patienten, bei denen sich das jeweilige Symtom sozusagen "aktenkundig" nicht gebessert hat. Die Zustandsänderungen wurden für jeden Patienten durch Scorevergleiche bestimmt.

Änderung der depressiven Grundstimmung.

Tab. 5 Depressive Grundstimmung vor und nach Behandlung.

DEPRESSIVE GRUNDSTIMMUNG		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	2	0	0	2
	bedingt vorhanden	27 (20,5 %)	7	0	34
	nicht vorhanden	64 (48,5 %)	22 (16,7 %)	2	88
	nicht erwähnt	3	5	0	8
Summe		96	34	2	132

Zu Beginn war mit 2 Ausnahmen bei allen Patienten eine depressive Grundstimmung vorhanden (98,5 %). Am Ende fand sie sich in 86 Fällen (65,2 %) als nicht mehr vorhanden. In 9 Fällen wurde keine Veränderung erreicht.

Besserungsrate : 85,7 % Heilungsrate : 65,2 % Mißerfolgsrate : 8 %

signifikant, $p < 0,01$

Änderung der Antriebshemmung.

Tab. 6 Antriebshemmung vor und nach Behandlung.

ANTRIEBS-HEMMUNG		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	2	0	0	2
	bedingt vorhanden	22 (16,7 %)	6	0	28
	nicht vorhanden	42 (31,8 %)	13 (9,8 %)	0	55
	nicht erwähnt	12	4	0	16
Summe		78	23	0	101

Unter Antriebshemmung litten zu Beginn nur 101 Patienten (76,5 %). Am Ende der Behandlung hatten von diesen 55 das Symptom nicht mehr, 22 noch in abgeschwächter Form. Bei 16 Patienten fand sich am Ende keine Aussage mehr über den Stand der zu Beginn vorhandenen Antriebshemmung.

Besserungsrate : 76,2 % Heilungsrate : 54,5 % Mißerfolgsrate : 8 %

signifikant, $p < 0{,}01$

Änderung der Schlafstörungen.

Tab. 7 Schlafstörungen vor und nach Behandlung

SCHLAFSTÖRUNGEN		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	0	0	0	0
	bedingt vorhanden	0	0	0	0
	nicht vorhanden	16 (12,1 %)	5 (3,8 %)	0	21
	nicht erwähnt	38	15	0	53
Summe		54	20	0	74

Unter Schlafstörungen litten anfangs 74 Patienten (56,1 %). Am Ende der Behandlung wird in 21 Fällen Beschwerdefreiheit berichtet. Über die Schlafstörungen der übrigen 53 Patienten wurde am Ende nichts mehr referiert, was bei der hohen Empfindlichkeit, mit der insbesondere dieses Symptom in der Klinikroutine notiert wird, sehr auf das Nicht-mehr-Vorhandensein derselben hindeutet.

Besserungsrate : 28,4 % Heilungsrate : 28,4 % Mißerfolgsrate : 0 %

signifikant, $p < 0{,}01$

Depressive Grundstimmung bei endogener Depression:
Bezieht man die Änderung der Grundstimmung nur auf den Anteil der Patienten mit endogener Depression (siehe Tab. 6 im Anhang), so ergibt sich folgendes: Bei den 66 Patienten, die als Diagnose eine endogene Depression hatten, war die depressive Grundstimmung zu Beginn der Behandlung in 65 Fällen ausgeprägt bzw. bedingt vorhanden. Am Ende war dieses Symptom in 48 Fällen nicht mehr vorhanden. (Besserungsrate : 92,4 %; Heilungsrate : 72,3 %; Mißerfolgsrate : 4,5 %; Signifikanz : $p < 0,01$)

Zielsymptom Angst (siehe Tab. 7 im Anhang):
Ängstliche Empfindungen hatten ursprünglich nur 35 Patienten (26,5 %). Bis zum Ende der Behandlung sind davon 17 als angstfrei notiert. Für weitere 14 Patienten wird die Angstsymptomatik nicht mehr erwähnt. (Besserungsrate : 54,3 %; Heilungsrate : 48,6 %; Mißerfolgsrate : 6 %; Signifikanz : $p < 0,01$)

Zielsymptom Innere Unruhe (siehe Tab. 8 im Anhang):
Innere Unruhe vor Beginn der Behandlung wird von 31 Patienten (23,5 %) berichtet. Bis zum Ende der Behandlung war sie bei 12 von ihnen gewichen, bei 6 gemildert und für weitere 12 als nicht mehr erwähnenswert erachtet. (Besserungsrate : 58 %; Heilungsrate : 39 %; Mißerfolgsrate : 3 %; Signifikanz : $p < 0,01$)

Zielsymptom Somatische Mißempfindungen (siehe Tab. 9 im Anhang):
Somatische Mißempfindungen hatten anfangs 67 Patienten (50,8 %) angegeben. Am Ende war dieses Symptom bei 25 von ihnen nicht mehr registriert worden und

bei weiteren 32 Patienten nicht mehr erwähnt. (Besserungsrate : 51 %; Heilungsrate : 37 %; Mißerfolgsrate : 1,5 %; Signifikanz : $p < 0,01$)

Zielsymptom Appetitverlust (siehe Tab. 10 im Anhang):
Appetitverlust hatten anfangs 46 Patienten (34,8 %) angegeben. In 5 dieser Fälle fand sich die Notiz, daß am Ende der Behandlung dieses Symptom nicht mehr vorhanden war. Für die hohe Zahl der Fälle, in denen es am Ende unerwähnt blieb, nehmen wir mit der oben stehenden Erläuterung einen sehr hohen Anteil von erfolgreich therapierten Patienten an. Ein Mißerfolg wird zumindest nicht berichtet. Durch die Wertung der nicht mehr erwähnten Fälle von Appetitlosigkeit als nicht mehr vorhanden wäre mit $p < 0,01$ eine bis zu 100 % -ige Erfolgsrate zu errechnen. Dies käme den Erwartungen entsprechend der substanzeigenen appetitfördernden Wirkung des Maprotilins näher (2,30).
Ohne die obigen Prämissen ergibt sich keine statistische Signifikanz.

Beeinflussung der Suicidgedanken (siehe Tab. 11 im Anhang):
Suicidgedanken hatten anfangs 38 Patienten (29 %). Für 8 von ihnen wird berichtet, daß diese Gedanken am Ende der Behandlung nicht mehr vorhanden waren. Überhaupt keine Erwähnung mehr fanden die Suicidgedanken bei den übrigen 30 Patienten. (Besserungsrate : 21 %; Heilungsrate : 21 %; Mißerfolgsrate : 0 %; Signifikanz : $p < 0,05$)

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen:
Zu Beginn der Behandlung vorhandene Störungen

der Konzentrations- und Gedächtnisleistung werden für 20 Patienten berichtet. Bei 6 von ihnen waren sie am Ende nicht mehr vorhanden. (Rate der Heilung : 30 %). Zu den restlichen 112 Fällen lagen leider keine Angaben vor.

Libidostörungen:
Libidostörungen gaben ursprünglich 24 Patienten an. Zum Ende der Behandlung lagen bezüglich dieses Symptoms jedoch keine Angaben vor.

2.4.2 Unerwünschte Wirkungen

Im Verlauf der Behandlung sind bei 18 Patienten (13,6 %) unerwünschte Wirkungen aufgetreten.
Bei 4 von ihnen stellten sich Miktionsstörungen ein, die jeweils gut medikamentös (Doryl) zu beeinflussen waren.
Leichtgradige bis deutliche hepatotoxische Reaktionen im Sinne einer Gamma-GT - Erhöhung bis maximal 50 mE/ml zeigten weitere 4 Patienten; alle 4 erhielten eine Begleitmedikation, sodaß die Beurteilung dieser Reaktionen nicht eindeutig möglich ist.
In ein pharmakogenes Delir gerieten 4 Patienten. In einem Fall führte es zum Abbruch der Behandlung.
Cardiovaskuläre Störungen manfestierten sich auf unterschiedlichste Weise je einmal als Kreislaufkollaps, als hypertone Kreislaufdysregulation und als Tachycardie, wobei diese Reaktionen jeweils gleichsam als Manifestation einer vorbestehenden cardiovaskulären Erkrankung betrachtet werden können.
Ein ausgeprägter feinschlägiger Tremor trat in 2 Fällen auf. In einem davon wurde die Therapie

deshalb abgebrochen.
Je ein Fall von starker Übelkeit, allergischer Reaktion und epileptischem Anfall bei Verdacht auf ein Herdgeschehen wurden berichtet.
Unerwünschte Wirkungen traten somit relativ selten auf und waren fast alle nur gering- bis mittelgradig ausgeprägt.Nur ein zum Abbruch führendes Delir bei einem Patienten mit ausgeprägter Gefäßsklerose war als schwerer Therapiezwischenfall zu werten.
Für 4 Patienten wurden die unerwünschten Wirkungen bei vorwiegend oraler Behandlung, für 5 bei vorwiegend parenteraler und für 9 bei ausgeglichen kombinierter Applikationsform registriert. Der Anteil der unerwünschten Wirkungen bei der kombinierten Applikationsform ist gegenüber der statistischen Auftretenswahrscheinlichkeit zwar um ein Drittel erhöht, jedoch nicht in signifikanter Weise.

Dosisabhängigkeit der unerwünschten Wirkungen:

Tab. 8 Unerwünschte Wirkungen und Dosierungsgruppen

Unerwünschte Wirkungen	Regel-dosierung	höhere Dosierung	niedrigere Dosierung	Summe
ja	11	6	1	18
nein	59	26	29	114
Summe	70	32	30	132

Zwischen den Dosierungsgruppen bestehen signifikante Unterschiede auf dem 10 % - Niveau (1 Freiheitsgrad; $X^2 = 3,5$) und nicht signifikante für $\alpha = 0,05$.

Es besteht eine deutliche Tendenz der Auftretenswahrscheinlichkeit hin zu einem wachsendem Auftreten mit steigender Dosierung beider Medikamente. So stieg der Anteil bei den Patienten mit vorwiegend höherer Dosierung um ein Drittel gegenüber der statistischen Erwartung, während der Anteil mit vorwiegend niedrigerer Dosierung auf ein Viertel derselben abfiel. Insbesondere auf Grund der geringen Anzahl aufgetretener unerwünschter Wirkungen haben sich die Unterschiede zwischen den Dosierungsgruppen nicht als signifikant auf dem angestrebten 5 % Niveau bestimmen lassen. Für das nächst niedrigere Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}1$ gelingt dies jedoch im Vergleich von niedriger Dosierung mit höherer Dosierung plus Regeldosierung.

Unerwünschte Wirkungen bezogen auf die überwiegende Behandlung:

Tab. 9 Unerwünschte Wirkungen und überwiegende Behandlung.

Unerwünschte Wirkungen	Anafranil	Ludiomil	ausgeglichene Behandlung	Summe
ja	1	5	12	18
nein	33	42	39	114
Summe	34	47	51	132

Bei ausgeglichener Therapie sind signifikant mehr unerwünschte Wirkungen aufgetreten als unter den Therapieformen mit überwiegend Clomipramin plus überwiegend Maprotilin (X^2-Test; $p < 0{,}05$; 2 Freiheitsgrade).

Dies beruht jedoch nicht auf einer generell schlechteren Verträglichkeit der ausgeglichenen Therapieform. Vielmehr ist es so, daß die ausgeglichene Behandlung signifikant häufiger mit der höheren Dosierung durchgeführt wurde als die Behandlung mit vorwiegend Clomipramin und Maprotilin (siehe Tab. 13 im Anhang).
Dies wiederum stützt die oben aufgezeigte, statistisch nicht deutlich genug zu sichernde Tendenz zur allgemein schlechteren Verträglichkeit bei höherer Dosierung.

Unerwünschte Wirkungen bezogen auf den Gewichtszustand: Es bestehen keine statistisch deutlich zu machenden Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen, da eine Signifikanzberechnung sich aufgrund der erfreulich geringen Zahl derselben verbietet.

2.4.3 B e h a n d l u n g s a b b r u c h .

In 17 Fällen war die Behandlung vorzeitig abgebrochen worden (12,9 %).
Als Grund hierfür wurden 2 x unerwünschte Wirkungen (pharmakogenes Delir; Fingertremor und periorales Beben), 8 x Ineffektivität und 7 x Sonstiges angegeben.
Unter vorwiegender Therapie mit Clomipramin war die Behandlung 4 x, unter Maprotilin 7 x, und bei ausgeglichener Therapie ebenfalls 7 x vorzeitig beendet worden.
Dies läßt, gemessen an der prozentualen Verteilung, keine Bevorzugung in der Behandlungsart erkennen.
Die 8 wegen Ineffektivität der Behandlung abge-

brochenen Fälle zeigten in einem neuen Therapieversuch mit anderer Medikation 3 x eine deutliche Besserung der Krankheitssymptome (je einmal mit MAO - Hemmer, Tofranil und Pertofran). Die übrigen 5 Fälle erwiesen sich als therapieresistent für den Verlauf der Hospitalisation.
Der weitere Verlauf der Fälle mit sonstigem Abbruchgrund:
In 4 Fällen wurde bei bereits je einmal bestehender sehr guter, guter, deutlicher und leichter Besserung die Behandlung ohne angegebenen Grund auf eine andere Medikation umgesetzt;
in den anderen 3 Fällen wurde die klinische Behandlung auf Wunsch und Drängen der Patienten vor Erreichen des Therapiezieles abgebrochen.

2.4.4 Abschließende Beurteilung des Therapieerfolges und der ihn beeinflussenden Faktoren.

Tab. 10 Beurteilung des Therapieerfolges.

sehr gute Besserung bzw. Vollremission	58 (43,9 %)
deutliche Besserung	53 (40,2 %)
leichte Besserung	10 (7,6 %)
keine bzw. klinisch nicht relevante Änderung	11 (8,3 %)
Summe	132

In der Pauschalbeurteilung des Therapieerfolges durch den Prüfer (siehe 2.1) wurde in 58 Fällen (43,9 %) eine Vollremission bzw. eine sehr gute

Besserung, in 53 Fällen (40,2 %) eine deutliche Besserung und in 10 Fällen (7,6 %) eine leichte Besserung angegeben. In 11 Fällen wurde überhaupt keine Änderung bzw. keine klinisch relevante Änderung festgestellt. Dies führte in 7 Fällen zum Abbruch der Therapie mit einem daran anschliessenden Therapieversuch mit geänderter Medikation.

Bei den verschiedenen Behandlungsformen zeigten sich zwar keine auf dem 5 % - Niveau signifikanten Beziehungen zum Therapieerfolg. Dies wäre aber auf Grund des rückblickend berichtenden Charakters dieser Studie auch sehr verwunderlich; hieße es doch, daß ein beträchtlicher Teil der Patienten mit der für sie weniger adäquaten Behandlungsform therapiert worden wäre.

Tab. 11 Therapieerfolg und überwiegende Behandlung.

THERAPIEERFOLG	überwiegende Behandlung			Summe
	Anafranil	Ludiomil	ausgegl. Therapie	
sehr gute Besserung bzw. Vollremission	13 38%	20 42%	25 49%	58
deutliche Besserung	15	21	17	53
leichte Besserung	3	2	5	10
keine bzw. klinisch nicht relevante Änderung	3	4	4	11
Summe	34	47	51	132

Es zeigt sich jedoch eine prozentual deutlich darstellbare ansteigende Tendenz im Bereich des sehr guten Erfolges von der vorwiegenden Behandlung mit

Clomipramin über die mit Maprotilin bis zu der mit ausgeglichenen Teilen beider Medikamente. Der breitere Therapieansatz mit der ausgeglichenen Kombinationstherapie, die beide Wirkhypothesen - sowohl die noradrenerg als auch die serotonerg potenzierende - gezielt in Anwendung bringt, zeitigt also den besseren Erfolg.

Die Effizienz der Vorbehandlung hatte auf den Gesamterfolg der Therapie Einwirkungen wie folgt: Der Unterschied im Therapieerfolg zwischen der Gruppe der in ambulanter Weise effizient, aber ohne genügenden Erfolg und der der ineffizient vortherapierten Patienten ist nicht signifikant ($\alpha = 0{,}05$). Doch die Quote des guten Therapieerfolges von 87 % bei der effizient vorbehandelten Gruppe gegenüber der von 73 % bei der ineffizient vorbehandelten Gruppe deutet auf eine gewisse Bevorteilung der ersteren im Sinne eines therapeutisch besseren Ansprechens hin. Dieses Ergebnis ist insbesondere durch die den Therapieerfolg beeinflussenden Faktoren der Zeit und mehr noch der Eigendynamik der Psychose mitgeprägt.

Beziehung zwischen Therapieerfolg und Dauer der Hospitalisierung:
Bei der Patientengruppe, die 5 - 9 Wochen hospitalisiert war, wurde in dieser Zeit signifikant häufiger eine Vollremission bzw. eine sehr gute Besserung erreicht als in den anderen Gruppen, die weniger als 5 Wochen bzw. länger als 9 Wochen in klinischer Behandlung waren (vgl. die untenstehende Tabelle).
Die Erfolgsbeurteilungen in der Gruppe der Patienten mit einem kürzeren Aufenthalt im Nervenkrankenhaus als 5 Wochen stehen der mittleren

Tab. 12 Beziehung zwischen Therapieerfolg und Dauer der Hospitalisierung.

	Dauer der Hospitalisierung			
Therapieerfolg	< 5 Wo.	5-9 Wo.	> 9 Wo.	*gesamt*
Vollremission	14	41	3	58
deutliche Besserung	18	25	10	53
leichte Besserung	3	4	3	10
keine Änderung	1	7	3	11
S u m m e	36	77	19	132

Gruppe etwas nach, während sie für die Gruppe der länger als 9 Wochen in der Klinik Behandelten deutlich abfallen.
In die Diskussion dieses Ergebnisses einfliessen müssen der Beitrag psychosozial wirksamer Faktoren, insbesondere der der Hospitalisierung, wie auch die Beachtung des Phänomens des Syndromwandels der endogenen Depression.

Globalurteil und Gewichtszustand und dessen Beziehung zur Dosierung: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppierungen ergeben sich nicht.
In der Beziehung zwischen Gewichtszustand und Dosierung zeigt sich jedoch ein überproportionaler Anteil der untergewichtigen Patienten an der niedrigeren Dosierungsstufe sowie umgekehrt ein in gleicher Weise unterproportionaler Anteil an der höheren Dosierung. Für die Gruppe der Übergewich-

tigen findet sich diese - zu erwartende - Polarisierung nicht. Dies spiegelt sich möglicherweise in der Beziehung zwischen den Gewichtsgruppen und den Untergruppen der Pauschalbeurteilung wider; denn hier sind die Übergewichtigen in der Untergruppe der Patienten mit Vollremission bzw. sehr guter Besserung mit einem Anteil von 35 % gegenüber den Normgewichtigen mit einem von 47 % und gegenüber den Untergewichtigen mit einem von 60 % deutlich in der relativen Minderzahl.
Es ergibt sich daraus die Schlußfolgerung, daß die übergewichtigen Patienten wohl leicht unterdosiert behandelt wurden.

Therapieerfolg und psychopharmakologische Zusatztherapie stehen zwar nicht signifikant (X^2-Test; $\alpha = 0{,}05$) in Beziehung, wenngleich die Zusatztherapie sich keineswegs als nachteilig auf die Heilungsaussichten darstellt. (Vgl. Tab. 14 im Anhang.)

Tab. 13 Therapieerfolg und Dosierung.

	DOSIERUNGSSCHEMA			
Therapieerfolg	Regeldosierung	höhere Dosis	niedrigere Dosis	gesamt
Vollremission	33	16	9	58
deutliche Besserung	30	9	14	53
leichte Besserung	3	3	4	10
keine Änderung	4	4	3	11
Summe	70	32	30	132

Es zeigen sich insgesamt keine allzu großen Unterschiede im Therapieerfolg bezüglich der angewandten Dosierung. Doch ist nicht zu verkennen, daß mit höherer Dosierung und mit Regeldosierung signifikant häufiger eine Vollremission bzw. ein sehr guter Erfolg erzielt worden ist als mit der niedrigeren Dosierungsstufe. Es ergibt sich somit eine recht deutliche positive Beziehung zwischen dem erzielten Therapieerfolg und der dazu jeweils applizierten Tagesdosis. (X^2 = 3,88; $p < 0,05$; 1 Freiheitsgrad)

Tab. 14 Therapieerfolg und nosologische Gruppierung.

THERAPIEERFOLG	endogene Depression		psychogene Depression		Spät-depression		Summe	
sehr gut	28	57	6	14	24	40	58	111
deutlich gebessert	29		8		16		53	
leichte Besserung	5	9	3	9	2	3	10	21
keine Änderung	4		6		1		11	
Summe	66		23		43		132	
Rate "sehr gut" + "deutlich gebessert"	86,4 %		60,9 %		93,0 %			

Der Unterschied zwischen den Gruppen der endogenen und psychogenen Depressionen ist signifikant (X^2- Test; $p < 0,05$).
Nimmt man die Gruppe der Spätdepressionen zu der Gruppe der endogenen Depressionen dazu,

so verringert sich die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ auf $p < 0,01$.
Die Kombinationstherapie mit Clomipramin und Maprotilin zeigt also einen statistisch sehr deutlich zu sichernden höheren Erfolgsgradienten für die Gruppe der endogenen Depressionen im Vergleich zur Gruppe der psychogenen Depressionen. Dabei ergibt sich für diese immerhin noch ein Anteil von 60 % mit ansprechendem Therapieerfolg.

Tab. 15 Therapieerfolg und klinisch-deskriptive Zuordnung.

THERAPIEERFOLG	vorw. agitiert depressiv		vorw. gehemmt depressiv		vorw. hypochondrisch-somatisiert depressiv		Summe	
sehr gut	11	16	43	84	4	11	58	111
deutlich gebessert	5		41		7		53	
leichte Besserung	3	6	5	12	2	3	10	21
keine Änderung	3		7		1		11	
Summe	22		96		14		132	
Rate "sehr gut" + "deutlich gebessert"	72,7 %		87,5 %		78,6 %			

Bei Außerachtlassen der vorwiegend hypochondrisch-somatisiert-depressiven Patienten ist der Unterschied zwischen der Gruppe der vorwiegend agitiert-depressiven und der der vorwiegend gehemmt-depressiven Patienten signifikant ($x^2 = 4,75$; $\alpha = 0,05$; 1 Freiheitsgrad).

Die Gruppe der vorwiegend gehemmt-depressiven Patienten zeigt also einen signifikant höheren Anteil mit sehr guter bzw. deutlicher Besserung als die der vorwiegend agitiert-depressiven Patienten.

Die Präjudizierung des W i r k p r o f i l es der Clomipramin - Maprotilin - Kombination durch die Auswahl der mit dieser Kombination behandelten Patienten war nicht durchdringend genug, als daß sich nicht doch in der abschließenden Erfolgsbeurteilung eine dieser vorgegebenen Einteilung signifikante Präzisierung hätte hinzufügen lassen.
Das Wirkprofil dieser Kombination zeigt also ein deutlich zu nennendes Maximum des Wirkerfolges in der Beeinflussung der gehemmt-depressiven Krankheitsformen. Das bedeutet aber, daß das Wirkspektrum von Clomipramin wohl eine stärkere antriebssteigernde Komponente besitzt als dies im KIELHOLZ-Schema dargestellt ist.

3. Zusammenfassung.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Untersuchung von Wirkung und Verträglichkeit von Clomipramin und Maprotilin in kombinierter Anwendung sowie der Verlaufsdynamik dieses Applikationsmodus bei der Behandlung des depressiven Syndroms.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 132 Krankengeschichten von Patienten mit depressivem Syndrom erfaßt und ausgewertet. Das untersuchte Kollektiv unterschied sich in teils typischer Weise bezüglich Alter, Geschlecht und Gewichtszustand vom Bevölkerungsdurchschnitt. 50 % der Patienten hatten eine endogene, 17,4 % eine psychogene und 32,6 % eine Spätdepression. Die gehemmte Symptomatik überwog in 72,7 % der Fälle, die agitierte in 16,7 % und die hypochondrisch-somatisierte in 10,6 %. In der Hälfte der Fälle wurde eine Erstmanifestation erfaßt.
Die Behandlungszeit rangierte zwischen 1 und 9 Wochen mit dem Maximum bei 5 - 7 Wochen.
Nahezu die Hälfte der Patienten war psychopharmakologisch vorbehandelt, ein Viertel hatte eine Begleiterkrankung.
Während der Behandlungszeit wurde in 70 Fällen (53 %) vorwiegend die Regeldosis eingehalten; eine höhere Dosierung wurde in 32 Fällen (24,2 %), eine niedrigere in 30 Fällen (25,7 %) gegeben.
Als zusätzliche Therapie war in 74 Fällen (56,1 %) eine adjuvante psychopharmakologische, in 14 Fällen eine somatische und in 9 Fällen eine Zwei - Zügel - Therapie angewandt worden.

Hinsichtlich der Prüfungskriterien und -ziele wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Beurteilung der depressiven Zielsymptome.

Die depressive Grundstimmung konnte von Beginn der Therapie bis zum Ende signifikant gebessert werden ($p < 0,05$).
Die Einzelsymptome Antriebshemmung, Angst, Innere Unruhe, Schlafstörungen und somatische Mißempfindungen wurden ebenfalls signifikant gebessert ($p < 0,01$); die Suicidgedanken wurden auf dem 5 % Niveau gebessert.
Bei den anderen Symptomen waren am Ende der Beobachtungszeit zu wenig vergleichbare Angaben zu finden.

2. Beurteilung des Therapieerfolges.

In der Pauschalbeurteilung des Therapieerfolges durch den Untersucher wurde in 58 Fällen (43,9 %) eine Vollremission bzw. eine sehr gute Besserung, in 53 Fällen (40,2 %) eine deutliche Besserung, und in 10 Fällen (7,6 %) eine leichte Besserung angegeben. In 12 Fällen (9,1 %) wurde keine bzw. keine klinisch relevante Änderung festgestellt.

Ein signifikant besserer Therapieerfolg ergab sich für: a) eine Tagesdosis über 150 mg, wobei sich Hinweise darauf ergeben, daß übergewichtige Patienten leicht unterdosiert wurden.
b) für endogene Depressionen.
c) für vorwiegend gehemmte Symptomatik.

Es liegt somit im W i r k p r o f i l der Clomipramin - Maprotilin - Kombination eine deutliche Betonung auf der Beeinflußbarkeit der gehemmten Depressionen. Dabei muß dem Clomipramin

ein stärkerer antriebssteigernder Effekt als im KIELHOLZ-Schema wohl zugesprochen werden.

3. Unerwünschte Wirkungen.

Im Verlauf der Behandlung sind in 18 Fällen (13,6 %) unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei es jeweils nur einmal zu einem Krampfanfall (bei V.a. Epilepsieherd) und zu einer allergischen Reaktion kam.

4. Behandlungsabbruch.

In 17 Fällen (12,9 %) war die Behandlung vorzeitig abgebrochen worden (2 x wegen unerwünschter Wirkungen, 7 x wegen Ineffektivität, und 8 x wegen anderer Ursachen).

5. Therapeutisches Vorgehen - V e r l a u f s - d y n a m i k .

Im Initialstadium der Behandlung war die alleinige Gabe von Maprotilin das eindeutig favorsierte Therapiemuster, während in der weiteren Behandlung die ausgeglichene Kombination von Maprotilin und Clomipramin mit unterschiedlicher Deutlichkeit überwog.

Die Kombinationstherapie mit Clomipramin und Maprotilin erweist sich in dieser Untersuchung als sehr wirksam, vornehmlich auch in zuvor therapeutisch ungenügend ansprechenden Fällen.
Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war trotz zum Teil sehr hoher Dosierungen unerwartet gering.
Als Behandlungsmuster zeichnet sich die initiale Gabe von Maprotilin mit späterem Übergang auf kombinierte Medikation ab.

4. Anhang.

4.1 Abkürzungen und statistische Methoden.

$\bar{X}$	=	arithmetischer Mittelwert
s	=	Standardabweichung
Max.	=	höchster eingetragener Wert
Min.	=	niedrigster eingetragener Wert
range	=	Differenz zwischen Max. und Min.
α	=	Signifikanzniveau
P	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
f	=	Anzahl pro Woche
cumf	=	Anzahl kumuliert

Beim Vergleich von Häufigkeitswerten, die an ein und derselben Person ermittelt wurden, erfolgte mit dem Test nach Mc NEMAR mit YATES-Korrektur eine Prüfung auf deren Symmetrie (niedrigste Signifikanzschwelle: $\alpha = 0{,}05$).

Unterschiede zwischen den Behandlungen auf dem Nominalskalenniveau wurden im X^2 - Test (2x2 Felder-Tafeln mit YATES-Korrektur) ermittelt.

4.2 Tabellen

Tab. 1 Verteilung hinsichtlich Gewichtszustand.

Normgewicht	79	(59,8 %)
Übergewicht	43	(32,6 %)
Untergewicht	10	(7,6 %)
Summe	132	

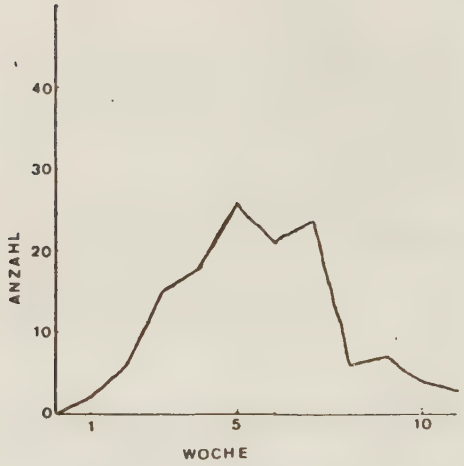
Tab. 2 Verteilung hinsichtlich Gewicht.

≤ 49 kg		6
50 - 59 kg		30
60 - 69 kg		33
70 - 79 kg		42
80 - 89 kg		14
90 - 99 kg		4
≥ 100 kg		3
Summe		132
$\bar{X}$	=	68,3 kg
Max.	=	104 kg
Min.	=	41 kg
range	=	63 kg

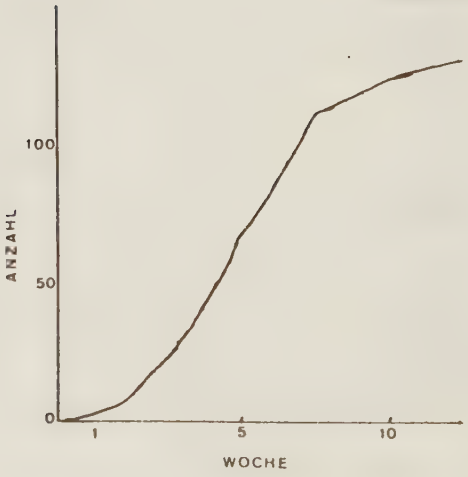
Tab. 3 Dauer der Gesamtbehandlung.

Zeitpunkt	f	cumf
1 Woche	2	2
2 Wochen	6	8
3 Wochen	15	23
4 Wochen	18	41
5 Wochen	26	67
6 Wochen	21	88
7 Wochen	24	112
8 Wochen	6	118
9 Wochen	7	125
10 Wochen	4	129
> 10 Wochen	3	132
Summe	132	

Tab. 4 Verteilung der Dauer der Gesamtbehandlung (f)



Tab. 5 Gesamtbehandlung kumuliert (cumf)



Tab. 6 Depressive Grundstimmung bei endogener Depression vor und nach Behandlung.

DEPRESSIVE GRUNDSTIMMUNG BEI ENDOGENER DEPRESSION		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	1	0	0	1
	bedingt vorhanden	14 (10,6 %)	2	0	16
	nicht vorhanden	38 (28,8 %)	9 (6,8 %)	1	48
	nicht erwähnt	0	1	0	1
Summe		53	12	1	66

Tab. 7 "Symptom Angst" vor und nach Behandlung.

ANGST		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	1	0	0	1
	bedingt vorhanden	2 (1,5 %)	1	0	3
	nicht vorhanden	10 (7,6 %)	7 (5,3 %)	0	17
	nicht erwähnt	11 (8,3 %)	3	0	14
Summe		24	11	0	35

Tab. 8 Innere Unruhe vor und nach Behandlung.

INNERE UNRUHE		vor der Behandlung: *ausgeprägt vorhanden*	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	Summe
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	1	0	0	1
	bedingt vorhanden	6 (4,5 %)	0	0	6
	nicht vorhanden	5 (3,8 %)	7 (5,3 %)	0	12
	nicht erwähnt	9	3	0	12
Summe		21	10	0	31

Tab. 9 Somatische Mißempfindungen vor und nach Behandlung.

SOMATISCHE MISSEMPFINDUNGEN		vor der Behandlung: *ausgeprägt vorhanden*	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	Summe
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	1	0	0	1
	bedingt vorhanden	9	0	0	9
	nicht vorhanden	21	4	0	25
	nicht erwähnt	22	10	0	32
Summe		53	14	0	67

Tab. 10 Appetitverlust vor und nach Behandlung.

APPETITVERLUST		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	0	0	0	0
	bedingt vorhanden	0	0	0	0
	nicht vorhanden	4	1	0	5
	nicht erwähnt	27	14	0	41
Summe		31	15	0	46

Tab. 11 Suicidgedanken vor und nach Behandlung.

SUICIDGEDANKEN		vor der Behandlung			Summe
		ausgeprägt vorhanden	*bedingt vorhanden*	*nicht vorhanden*	
nach der Behandlung	*ausgeprägt vorhanden*	0	0	0	0
	bedingt vorhanden	0	0	0	0
	nicht vorhanden	6	2	0	8
	nicht erwähnt	9	21	0	30
Summe		15	23	0	38

Tab. 12 Bericht aller aufgetretenen Fälle unerwünschter Wirkungen.

Pat.-Nr.	A R T	aufgetreten (Behdlgs.tag)	Dauer (Tage)	Schweregrad	Abbruch (Tag)	Begleiterkrankung	Begleitmedikation
2	Cardiovaskulär	14	2	leicht	-	-	Dihydroergotamin-methansulfonat
7	Übelkeit auf Anafranil oral	15	2	mäßig	-	-	-
8	pharmakogenes Delir n.3A Anafranil u. 2A Ludiomil	29	1	leicht	-	Medikamenten-abhängig	-
12	Allergie	30	1	mäßig	-	euthyreote Struma OP	L-Thyroxin
15	Hepatotoxisch	30	40	leicht	-	-	ß-Acetyldigoxin
16	Neurologisch	35	1	mäßig	-	-	-
30	Harnsperre	56	1	mäßig	-	-	-
31	Hepatotoxisch	28	24	mäßig	-	-	ß-Acetyldigoxin, Kreislaufprophylaxe

Tab. 12 (Fortsetzung)

Pat.-Nr.	A R T	aufgetreten (Behdlgs.tag)	Dauer (Tage)	Schweregrad	Abbruch (Tag)	Begleiterkrankung	Begleitmedikation
56	Hepatotoxisch	21	14	leicht	-	-	Norfenefrin-HCl, Dihydroergotamin-Methansulfonat
60	Psychiatrisch	23	1	schwer	23	Gefäßsklerose	Digoxin
87	Cardiovaskulär,	1	1	mäßig	-	-	2-Oxo-pyrrolidin-
	Hepatotoxisch,	20	15	leicht	-	-	1-acetamid;
	Psychiatrisch	25	1	leicht	-	-	Meclofenoxat-HCl
103	Harnsperre	35	1	mäßig	-	-	Carbamoylcholin-chlorid
108	Miktionsbeschwerden	4	2	leicht	-	-	-
112	Miktionsbeschwerden	21	10	mäßig	-	-	-
114	Psychiatrisch	28	10	leicht	-	lat. Herzinsuff.	B-Acetyldigoxin
116	Cardiovaskulär	1	8	leicht	-	Coronarinsuff.	Pindolol
120	Neurologisch	60	3	leicht	60	-	Norfenefrin-HCl
131	Neurologisch	16	2	mäßig	-	-	Dihydroergotamin-methansulfonat

5. Literatur.

1 ANGST, J. — Genetische Aspekte der Depression. In P. KIELHOLZ (Hrsg.): Depressive Zustände, p. 28-35 Huber, Bern-Stuttgart-Wien (1972)

2 ANGST, J., FREI, M., LEHMANN, M., PADRUTT, A., VETTER, P. — Doppelblindversuch zum Wirkungsvergleich von Maprotilin (Ludiomil) und Imipramin (Tofranil) bei endogenen Depressionen. loc. cit. (1) p. 246-253

3 ARNOLD, O. H., HEVES, H. P. — Die Behandlung der Depression mit Monochlorimipramin. Wien. Klin. Wschr. 79, 3-6 (1967)

4 BECKMANN, H. — Biochemische Grundlagen der endogenen Depression. Nervenarzt 49, 557-568 (1978)

5 BENKERT, O., HIPPIUS, H. — Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

6 BERTILSSON, L., ASBERG, M., MELLSTRÖM, B., TYBRING, G., SJÖQVIST, F. — Factors Determining Drug Effects in Depressed Patients - Studies of Nortriptylin and Chlorimipramine. In S. GARRATINI, (Hrsg.): Depressive Disorders, p. 318-333 Fischer, Stuttgart-New York (1978)

7 BIEBER, H., KUGLER, J. — Die Behandlung von depressiven Kranken mit Chlorimipramin-Infusionen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 212, 329-338 (1969)

8 CARLSSON, A.
LINDQVIST, M.
Effects of Antidepressant Agents on Monoamin Aynthesis.
loc. cit. (6) p. 95-105

9 DEBRAY, Q.
Etude clinique de l'association de clomipramine et de maprotiline dans les états dépressifs.
Actualités psychiat.
5, 123-128 (1978)

10 DELINI-STULA, A.
Zur Pharmakologie von Ludiomil.
loc. cit. (1) p. 113-124

11 DICKHAUT, H.H.
GALIATSATOS, P.
Neuartige Wege in der Pharmakotherapie von Verstimmungszuständen mit Anafranil.
Nervenarzt 39, 552-556 (1968)

12 EIVIND, O.
Chlorimipramin-Behandlung von depressiven Kranken mit spezieller Analyse der Blutdruckveränderungen bei Infusionen.
Arzneim.-Forsch./Drug Res.
23, 817-823 (1973)

13 ESCOBAR, J.I.
TEETER, R.R.
TUASON, V.B.
SCHIELE, B.C.
Intravenous Chlorimipramine and Depressive Subtypes.
Dis. Nerv. Syst.
37, 325-328 (1976)

14 FAIGLE, J.W.
DIETERLE, W.
The Metabolism and Pharmacokinetics of Clomipramine (Anafranil).
J. Int. Med. Res.
1, 281-290 (1973)

15 FINANCE, F.
KEMPF, M.-T.
ZUPNIK, S.
KLOTZ, J.-P.
SCHUPP, A.
JADIN, J.-M.
SINGER, L.
KAMMERER, T.
Etude clinique du 34276 Ba Ciba sous forme orale et en perfusion. C.R. Congr. Psych. Neurol. Langue franc., 71e Session, Monaco, 2-7 Juill. 1973, p. 965-968 Masson, Ed. Paris 1974

16 FLORU, L.
Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antidepressivum Maprotilin 34 276 Ba Med. Welt 24, 1283-1286 (1973)

17 FORREST, W.A.
Maprotiline (Ludiomile) in Depression: A Report of a Monitored Release Study of 10,000 Patients in General Practice. J. Int. Med. Res. 5, 42-47 (1977)

18 FORREST, W.A.
Maprotiline (Ludiomile) in Depression: A Report on General Practice Release Study. In J.E. MURPHY (Ed.): Research and Clinical Investigation in Depression. p. 95-104 Cambidge Medical Publications Limited, Northhampton 1976

19 GASTPAR, M.
Die Fallbehandlung und die Wahl der Medikation. Verträglichkeitsprobleme. In: Erkennung und Behandlung der Depression in der Praxis. Eine Standortbestimmung. p. 37-42 Ciba-Geigy, Basel 1976

20 GRÜTER, W.
Diskussionsbeitrag. loc. cit. (1) p. 272-276

21 HIPPIUS, H. Zum Stand der Therapie der Depressionen. loc. cit. (1) p. 49-58

22 HOCHENEGG, L. Über den Einsatz von Maprotilin zur Behandlung von Depressionen bei einem überwiegend geriatrischen Krankengut. Wien. Med. Wschr. 126, 702-705 (1976)

23 JOST, F. Die Behandlung der Depression mit Anafranil. Praxis, 58, 1133-1139 (1969)

24 JOVANOVIĆ, U.J. SATTES, H. Die Behandlung der endogenen Depression mit Chlorimipramin (Anafranil). Schweiz. med. Wschr. 97, 1617 (1967)

25 JOVANOVIĆ, U.J. SATTES, H. Zur Depressionsbehandlung mit Chlorimipramin (Anafranil). Med. Klin. 65, 260-263 (1970)

26 KIELHOLZ, P. ADAMS, C. Die Depression und ihre Behandlung. Deutsches Ärzteblatt 75, 493-497 (1978)

27 KIELHOLZ, P. TERZANI, S. GASTPAR, M. Behandlung der therapieresistenten Depressionen. Dtsch. Med. Wschr. 103, 241-243 (1978)

28 KIELHOLZ, P. Pharmakotherapie der larvierten Depression. Wien. Med. Wschr. 125, 327-329 (1975)

29 KUHN, R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-Derivat. Schweiz. med. Wschr. 87, 1135-1140 (1957)

30 KUHN, R. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antidepressivum. loc. cit. (1) p. 195- 202

31 KUHN-GEBHART, V. Ambulante Depressionsbehandlung von Kindern. loc. cit. (1) p. 230-234

32 MEYENDORF, R. Behandlung neurotischer Depressionen mit Antidepressiva. Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmakol. 4, 318- 333 (1971)

33 PINTO, O. de S.
AFEICHE, S.P.
BARTHOLINI, E.
LOUSTALOT, L. Internationale Erfahrungen mit Ludiomil. loc. cit. (1) p. 254-268

34 POHLMEIER, H. Depression und Selbstmord. Manz, München, 1971

35 PÖLDINGER, W. Schlußdiskussion. loc. cit. (1) p. 278-280

36 PÖLDINGER, W. Spezielle Aspekte der ambulanten Behandlung von Depressionen. In P. KIELHOLZ, (Hrsg.): Die Depression in der täglichen Praxis. Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1974 p. 111-123

37 VAN PRAAG, H.M. Biogenic Amines - New Evidence of Serotonin-Deficient Depressions. loc. cit. (6) p. 9-14

38 PROKOP, H. — Die larvierte Depression. Prakt. Arzt 11, 2384-2393 (1974)

39 RIESS, W.; RAJAGOPALAN, T.G.; EBERLE, H. — Metabolismus und Pharmakokinetik von Ludiomil (Maprotilin). loc. cit. (1) p. 140-155

40 SCHOU, M. — Heutiger Stand der Lithiumprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. Nervenarzt 45, 397-419 (1974)

41 VOLMAT, R.; ALLERS, G.; VITTOURIS, N.; DUFOY, F. — Note préliminaire sur l'activité thérapeutique et la tolerance clinique et biologique du 34.276 Ba en cures endo-veineuses dans les mélancholies et les etats dépressifs. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 113, 410-415 (1973)

42 WAGGON, B.; ANGST, J.; GMUER, M.; HESS, K.; HURWITZ, E.; MARTENS, H.; ROTHWEILER, R.; STEINER, A. — Klinische Doppelblindstudie mit zwei verschiedenen Dosierungen von Maprotilin (150 und 225 mg pro die). Arch. Psychiat. Nervenkr. 222, 13-25 (1976)

43 WILHELM, M. — Die Chemie polyzyklischer Psychopharmaka. Serendipity oder Systematik? loc. cit. (1) p. 129-137

Dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. O. Schrappe danke ich für die Übernahme des Korreferats sowie für das Krankengut, das er zur Bearbeitung zur Verfügung stellte.

Herrn Prof. Dr. med. J. Böning danke ich herzlichst für die freundliche Überlassung des Themas und für alle Anregungen, die er mir während der Bearbeitung desselben gab.

Ich danke den Mitarbeitern der Biostatistik der CIBA-GEIGY GmbH Frau Dr. U. Binz und Herrn Dr. W. Werning, ohne deren Unterstützung meine Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

L e b e n s l a u f

Name	Bruno Thomas Treutlein
geb.	23. Mai 1953
Geburtsort	Gernach Lkrs. Schweinfurt
Eltern	Alois Treutlein, Schmiedemeister, und Blanka Treutlein, geb. Wolf, Hausfrau.
Schulausbildung	Volksschule von Aug. 1959 bis Juli 1964 in der Volksschule Gernach. Gymnasium von Sept. 1964 bis zum Abitur im Juni 1973 am Schönborn-Gymnasium Münnerstadt.
Studium	Beginn des Medizinstudiums im WS 1973/74. Unterbrechung durch zwei Urlaubssemester im WS 74/75 und SS 75. Beginn eines Psychologiestudiums im SS 76, abgebrochen nach dem SS 79. Ärztliche Vorprüfung: SS 76 1. Ärztliche Prüfung: SS 77 2. Ärztliche Prüfung: SS 79 3. Ärztliche Prüfung und Approbation: Okt. 80
Beruf	Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Bad Neustadt/ Saale seit 1. 12. 1980.

Bruno Treutlein

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80